

IgA НЕФРОПАТИЈА

Гордана БАСТА-ЈОВАНОВИЋ

Институт за патологију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

IgA нефропатија је гломеруларно обољење које је први пут описао Бергер 1968. године и које је по њему добило име *Morbus Berger*. Основна карактеристика обољења је присуство IgA доминантних или кодоминантних имуноглобулинских депозита у мезангијуму гломерула које се открива имуноморфолошки. Обољење се клинички испољава као хематурија која може бити макроскопски или микроскопски изолована или удружена са протеинуријом, која може достићи и нефротске вредности. У неким случајевима болест се може испољити и као нефротски синдром. У 10% случајева болест се јавља од почетка као бубрежна инсуфицијенција. Коришћењем светлосног микроскопа може се уочити читав спектар промена, тако да је на основу изражености промена предложена класификација обољења у пет група. Промене на гломерулима су пролиферативног карактера и налазе се фокално или дифузно. У многим случајевима у измењеним гломерулима развијају се полумесеци. Посматрањем помоћу електронског микроскопа, у мезангијуму се могу уочити груби већи електронски густе имуни депозити, који се некада могу наћи и субендотелно.

Кључне речи: IgA нефропатија, хематурија, протеинурија, ренална инсуфицијенција.

IgA нефропатију би можда најбоље било дефинисати као гломеруларно обољење које се карактерише IgA доминантним или кодоминантним мезангијумским депозитима имуноглобулина. Ово обољење први је описао Бергер (*Berger*) [1, 2], те се по њему још зове и *Morbus Berger*.

IgA нефропатија може да се јави као примарна гломеруларна (идиопатска) болест, као компонента Хенох-Шенлајнове (*Henoch-Schönlein*) пурпуре, секундарно у склопу болести јетре (нарочито у случајевима алкохолне цирозе), као и у склопу читавог низа болести, као што су: анкилозирајући спондилитис, псоријаза, Рајтерова болест, увеитис, ентеритис (нарочито се често развија у инфекцији *Yersinia enterocolitica*), запаљење дебелог црева, целијачна болест, херпетиформни дерматитис и HIV инфекција [3-7].

Према мишљењу многих истраживача, IgA нефропатија је најчешћа форма примарног гломерулонефритиса у свету [3, 4]. У Европи се дијагноза IgA нефропатије поставља у 15-20% случајева свих нативних биопсија. Процент учесталости у Сједињеним Америчким Државама је нешто мањи (5-10%), док је знатно виши у Азији и износи 40% [8, 9]. Просечна старост оболелих од IgA нефропатије је 37 година (од пет до 86 година). Испитивања су показала да мушкарци два пута чешће оболевају него жене.

Клинички се IgA нефропатија испољава на различите начине. Према грубој процени Џенета (*Jennett*) [4], у 40% случајева први симптом болести је макروهематурија (чешће код деце), у 40% асимптоматска хематурија, у 10% нефротски синдром и такође у 10% случајева бубрежна инсуфицијенција. Најчешће се, међутим, болест испољава микроскопском хематуријом и протеинуријом. Хипертензија се јавља на почетку код малог броја оболелих, али са напредовањем болести постаје учесталија. Као један од симптома IgA нефропатије може се јавити и абдоминални бол, који се много чешће јавља у склопу Хенох-Шенлајнове пурпуре.

Најшире је прихваћена хипотеза да IgA нефропатија настаје на следећи начин: изложеност мукозе

дејству антигена резултира стварањем генерације нефритогених IgA антитета, која у циркулацији са антигенима формирају имунске комплексе који се таложе у гломерулима, узрокујући запаљенску реакцију. Иначе, IgA је главни имуноглобулин који секретирају мукоза и који се у малим концентрацијама – најчешће у мономерском облику – нормално налази у серуму здравих особа, док је код болесника са IgA нефропатијом повишен. Данас су направљени и експериментални модели код којих се IgA гломеруларни депозити стварају као последица претходног излагања животиња ентеричним антигенима. Међутим, код ових животиња се не развија запаљење гломерула, нити настаје гломеруларна дисфункција. Ако би ова хипотеза била тачна, IgA нефропатија би могла бити резултат поремећаја на било којем нивоу у ланцу догађања ако постоји: 1. изражена изложеност мукозе антигенима; 2. изражена пропустљивост мукозе за антигене; 3. нерегулисан одговор антитета на изложеност мукозним антигенима; 4. смањен клиренс циркулишућих IgA комплекса; 5. појачано депоновање имунских комплекса у мезангијуму услед структурних абнормалности IgA (на пример, абнормална гликозилација) или компоненти комплемента. Код многих болесника са IgA нефропатијом могу се наћи један или више поменутих фактора. Међутим, до данас нема поузданих доказа да IgA циркулишући имунски комплекси који настају као последица мукозног имунског одговора изазивају IgA нефропатију, мада нема ни доказа којима би се негирала њихова улога. У расветљавању патогенезе IgA нефропатије постоје и многе друге хипотезе. Болесници са IgA нефропатијом у циркулацији имају повишен ниво IgA, и то првенствено IgA1. У гломеруларним IgA депозитима такође преобладава IgA1. IgA настао из мукозе је преобладавајуће IgA2, док је IgA који настаје на другим лимфоидним местима преобладавајуће IgA1. Управо су се због оваквих сазнања јавиле хипотезе по којима нефритогени IgA настаје пре као резултат системског имунског одговора, него као одговор мукозне

сензибилизације. Ово, наравно, не искључује улазак, тј. продор антигена кроз мукозну површину.

Треба свакако узети у обзир и могућност да се имунски комплекси, уместо да се таложе из циркулације, могу формирати и *in situ*. IgA би се могао везивати за неке антигене који су донети и усађени у мезангијуму или за сопствене мезангијумске аутоантигене [10, 11]. Поред тога, постоји и тумачење да IgA антитела реагују са антигенима мезангијумских ћелија, што покреће алтернативни пут активације комплемента и резултира гломеруларним запаљењем.

У дијагностици IgA нефропатије од значаја је интеракција лекара клиничара, који болесника детаљно (клинички, односно лабораторијски) испита, и патолога, који на основу светлосномикроскопске, имунофлуоресцентне и често електронскомикроскопске анализе промена поставља дијагнозу [12].

Sine qua non за IgA нефропатију је доминантни или кододоминантни имунофлуоресцентни (ИФ) налаз IgA у мезангијуму гломерула. У мањем броју случајева може се наћи позитиван ИФ и дуж капиларних зидова. У литератури су описани и ретки случајеви преклапања или удружености IgA нефропатије са мембранозним гломерулонефритисом [13]. У таквим случајевима, поред налаза мезангијумских IgA депозита, описани су и гранулирани IgA депозити дуж GBM. Требало би напоменути да је у свим случајевима најинтензивнији налаз IgA. У великом проценту може бити позитиван и IgG, али је у већини случајева његов интензитет слабији у односу на IgA. У неким случајевима налази се позитиван и IgM, али је и његов интензитет знатно слабији у односу на IgA. Поред поменутих имуноглобулина, код IgA нефропатије често се могу наћи и позитивна C3 компонента комплемента, λ и κ додуше, нешто ређе – κ лаки ланци и веома ретко C1q компонента комплемента.

Налаз учињен помоћу светлосног микроскопа, када је у питању IgA нефропатија, веома се разликује од случаја до случаја. Практично говорећи, увек се налази слика пролиферативног гломерулонефритиса. Некада су промене веома дискретне и гломерули изгледају непромењени. У одмаклијим фазама или у случајевима са израженијим симптомима налазе се промене које одговарају фокалном или дифузно пролиферативном гломерулонефритису. У многим случајевима могу се видети полумесечасте формације, а у ретким болест може попримити изглед рапидно пролиферативног гломерулонефритиса, код кога се на више од 70% гломерула налазе полумесеци. IgA се ретко може наћи у облику хроничног склерозирајућег гломерулонефритиса. Коментаришући светлосномикроскопски налаз у случајевима IgA нефропатије, мора се истаћи да промене на гломерулима увек прате изражене тубулоинтерстицијумске промене. Наше је искуство да су оне у многим случајевима чак израженије него што би се на основу гломеруларних промена очекивало. Промене на каналићима су углавном атрофија епитела, задебљање тубулске базалне мембране и проширење лумена. Интерстицијум је у почетку проширен, али проширење и едем интерстицијума веома брзо прогредирају у фиброзу. У интерстицијуму се у готово

свим случајевима налазе дискретни дифузни мононуклеарни лимфоцитни и моноцитни инфилтрати, који понекад могу бити и веома изражени.

Много је покушаја да се на основу морфолошких промена сачини ваљана класификација, тј. категоризација IgA нефропатије. Данас је најшире прихваћен систем који је предложио Хас (Hass) [14], по коме се, на основу хистолошких промена, IgA дели на пет група (Табела 1).

ТАБЕЛА 1. Морфолошка класификација IgA нефропатије.

I	Фокални мезангиопролиферативни IgA
II	Фокални пролиферативни IgA
III	Фокално склерозирајући IgA
IV	Дифузни пролиферативни IgA
V	Хронични склерозирајући IgA

Посматрајући помоћу електронског микроскопа, у случајевима IgA нефропатије налазе се електронски густе имунски депозити, који се откривају и испитивањем помоћу имунофлуоресценције. Коришћењем електронског микроскопа уочава се да су ови депозити крупни, најчешће се налазе и највише их има у мезангијуму. У многим случајевима имунски депозити се могу наћи и набијени субендотелно у мезангијуму. У случајевима са прогресивнијим током депозити се могу наћи и у зидовима капилара, мада, према мишљењу многих аутора, овакав налаз није од прогностичког значаја.

Раније мишљење да IgA нефропатија има у највећем броју случајева добру прогнозу клиничко искуство је, нажалост, оповргло. Десетогодишње преживљавање је око 80%. Код око 30% оболелих болест прогредира и завршава се хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (последњи стадијум). По правилу, ризик да се развије последњи стадијум бубрежне болести сваке наредне године се повећава за 1%. Фактори који указују на лошију прогнозу су: године позног животног доба (старији болесници), израженија бубрежна инсуфицијенција, масивнија протеинурија, израженија и теже контролисана хипертензија, морфолошки налаз више гломеруларних, тубулоинтерстицијумских и васкуларних ожилжака и више од 50% полумесеца. Према нашим искуствима, случајеви који се клинички јаве као нефротски синдром, а хистолошки се карактеришу јачим проширењем интерстицијума, у коме се налазе израженији инфилтрати, најчешће попримају прогресивнији ток.

ЛИТЕРАТУРА

- Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. J Urol 1968, 74:694-95.
- Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. Transplan Proc 1969, 1:939-44.
- Jennette JC, Ferguson AL, Moore MA, Freeman DG. IgA nephropathy associated with seronegative spondyloarthropathies. Arthritis Rheum 1982, 25:144-49.
- Jennette JC, Wall SD. The clinical and pathologic heterogeneity of IgA nephropathy. Kidney 1983, 16:17-23.
- Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schoenlein nephritis. Pediatr Nephrol 1995, 9:6-10.

6. Gallo JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995, 47:377-87.
7. Jennette JC, Wall SD, Wilkman AS. Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int* 1985, 28:944-50.
8. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 1994, 73:79-102.
9. Melig-Smith S, Tung KSK. Incidence of IgA-related nephritides in American Indians in New Mexico. *Hum Pathol* 1985, 16:181-84.
10. Basta G. Diferencijalna dijagnoza optičkomikroskopske, imunomorfološke i elektronskomikroskopske slike glomerulonefritisa sa optičkomikroskopski neizraženim glomerularnim promenama. Magistarski rad, 1978. Medicinski fakultet, Beograd.
11. Basta G, Sindić M, Oklobdija M. IgA nefritis. Sastanak Sekcije za patologiju SLD 13. marta 1980.
12. Basta G, Sindić M, Zamurović D, Bacetić D. Dijagnostičke poteškoće u morfološkoj dijagnozi glomerulonefritisa sa slabo izraženim glomerularnim promenama. Zbornik radova IX Intersekcijskog sastanka patologa Jugoslavije, Titograd, Budva 1978. 139-141.
13. Jennette JC, Newman WJ, Diaz-Buxo JA. Overlapping IgA and membranous nephropathy. *Am J Clin Pathol* 1987, 88:74-78.
14. Hass M. Histologic Subclassification of IgA Nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997, 29:829-842.

IgA NEPHROPATHY

Gordana BASTA-JOVANOVIC

Institute of Pathology, University School of Medicine, Belgrade

ABSTRACT

IgA nephropathy is glomerular disease first described in 1968 by Berger, named after him Morbus Berger. The disease is characterized by the presence of IgA dominant or codominant immunoglobuline deposits in glomerular mesangium which can be demonstrated by immunofluorescence. Clinical manifestations of IgA nephropathy in the majority of cases is hematuria which can be macro or microscopic, isolated or combined with proteinuria which can be of nephrotic range. In some cases nephrotic syndrome can be the first clinical presentatio. In 10% renal insufficiency can be present at the onset of the disease. By light microscopy IgA can manifest any of the histologic phenotypes of immune complex mediated proliferative glomerulonephritis. According to light microscopy findings a classification systeme have been used to categorize the histologic patterns of IgA nephropathy. Glomerular changes in IgA nephropathy are proliferative and can be focal or diffuse accompanied by crescentic formation in many cases. Immune deposits seen by electron microscopy appear as electron dense deposits most numerous in mesangium.

Key words: IgA nephropathy, hematuria, proteinuria, renal insufficiency.

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ
Takovska 21, 11000 Beograd
Tel: 011 3240 747